专题：生物传感与器官芯片
Biosensors & Organs-on-Chips

编者按 生物传感和器官芯片均属于生物器件，是典型的交叉学科产物和汇聚技术。生物传感已经发展了 50 年，在生命科学研究、疾病诊断与护理、环境监测、生物过程控制中发挥了重要作用。器官芯片则是近年发展起来的新兴技术，是生物芯片新的发展方向，在新药研发、毒理学研究和再生医学等领域有重要应用前景。当前，大健康从概念走向实施，赋予生物传感和器官芯片新的动力，两者融合发展，对生命科学发展和大健康事业有重要意义。《院刊》特策划了“生物传感与器官芯片”专题，旨在进一步引起国家相关管理部门及社会公众对于该领域的关注与重视。本期专题由本刊编委、中科院生物物理所研究员张先恩指导推进。

生物传感发展 50 年及展望*



张先恩

中国科学院生物物理研究所 生物大分子国家重点实验室 中国科学院生物大分子卓越中心 北京 100101

摘要 生物传感器是由生物元件与物理和化学换能器件构成的分析装置，属于典型的交叉学科和汇聚技术。生物传感器具有快速、准确、简便的特点，并借助微阵列平台技术（生物芯片）实现了高通量分析，在生命科学研究、疾病诊断和监控、生物过程控制、农业与食品安全、环境质量监控、生物安全与生物安保等领域有广阔的应用前景。经历 50 年后，生物传感进入一个新的蓬勃发展阶段，主要驱动因素是大健康、物联网、大数据等概念的提出与实施；研究热点包括穿戴式和便携式，即时检测（POCT）、无创分析、活体测定、在线检测、现场监测、超高时空分辨和单细胞生物学应用等。不同的应用场景存在不同的技术难题，其中生物元件的稳定性是共性问题，尚待攻克。中国学者在生物传感领域的研究论文影响力总体上已经进入国际第一方阵，下一步目标是学术上实现卓越和引领，并大幅提升全球市场开发能力，贡献大健康。

关键词 生物传感，大健康，穿戴式，无创分析，活体测定，分子生物传感，纳米生物传感，高时空分辨

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.2017.12.001

20 世纪 60 年代，美国学者电分析化学专家 Leland C. Clark Jr 提出，对生物化学物质的测定，能否像 pH 电极那样便捷？这导致了酶电极（enzyme electrode）即第一个生物传感器（biosensor）的问世[1-3]。半个世纪以来，生命科学、化学、物理、信息、材料、仿生等多学科原理和技术纷纷融入，使生物传感发展成为一门典型的汇聚技术（convergence technology）。它被赋予若干特征——简便、灵敏、快速、准确，因而在生命科学研究、疾病诊断与居家监护、生物过程控制、农业与食品安全、环境监测与污染控制、生物安全与生物安保、航天、深海和极地科学等领域展现出广阔的应用前景（表 1）。

*资助项目：国家重点研发计划纳米专项（2017YFA0205503），中科院重点部署项目（KFZD-SW-214）
修改稿收到日期：2017年12月5日

表 1　生物传感技术的主要应用领域

应用领域	应用举例
生命科学	活细胞中生物分子相互作用，单分子生物学，单细胞生物学
食品工业	食品成分、鲜度、添加剂分析，农药残留分析，微生物和毒素检测
生物工程	发酵液成分分析，代谢物和产品分析，生物量分析
环境监测	水体有机污染（BOD），大气环境污染（SO_2，NO_x），室内空气污染检测
临床诊断	血糖等生化指标测定，免疫学分析，病原及耐药性检测
居家护理	家用生化分析仪，残疾人协助设备
口岸检疫	生物毒素、细菌指标、转基因标识物等分析
国防反恐	生物毒素、病毒、细菌快速甄别与鉴定
航天科学	航天员健康指标分析，航天器内环境指标分析，航天生物学研究

当前，随着物联网、大数据和大健康从概念走向实施，生物传感以其合适的技术特色，面临新的发展机遇。通过百度网站搜索“生物传感器”，获得300多万条结果（这还不包括其衍生词），俨然是一个科技热词。

本文将概述生物传感的发展历程，介绍中国学者的学术贡献，并讨论当前发展热点及技术挑战。

1 发展阶段及特点

1.1 第一次发展高潮：各种物理和化学换能原理被采用，推动领域形成

20 世纪 70—80 年代，一方面，各类生物大分子和生物材料被选作用于生物传感器的分子识别元件，包括酶、抗体、核酸、细胞、组织片、微生物、完好（intact）生物器官（如动物神经触角）等，多种生化和免疫物质（即环境化学物质）得以被快速检测。另一方面，众多物理和化学换能器（transducer）原理被纷纷采用，形成生物传感大家族。其中涵盖了从生物量到各种物理量和化学量的转换，包括电化学生物传感、热学生物传感、半导体生物传感（生物场效应晶体管）、光纤生物传感、压电、质量及声波生物传感等。这些新原理生物传感模式各具特色，适合于不同的应用场景，奠定了生物传感领域发展框架（图 1）。

此间有 3 个标志性事件。（1）1985 年生物传感专业刊物 *Biosensors*（Elsevier出版）创刊，后更名为 *Biosensors & Bioelectronics*（《生物传感与生物电子学》），成为生物传感领域的权威学术期刊。（2）1987 年，第一部生物传感专著——*Biosensors: Fundamentals & Applications* 出版，该书由 60 多位专家共同撰写，至今仍被认为是生物传感经典著作。（3）1990 年，首届世界生物传感学术大会召开，以后每两年举行 1 次，成为生物传感领域的学术盛会。这 3 个事件意味着生物传感已经发展成为具有一定规模的研究领域。Anthony Turner 教授主持了这 3 件事，发挥了重要作用。

1.2 第二次发展高潮：新原理生物传感和DNA芯片促进大规模商业化

（1）第二代酶电极获得商业化成功。20 世纪 80 年代，美国YSI公司（Yellow Spring Instruments Inc.）实现了

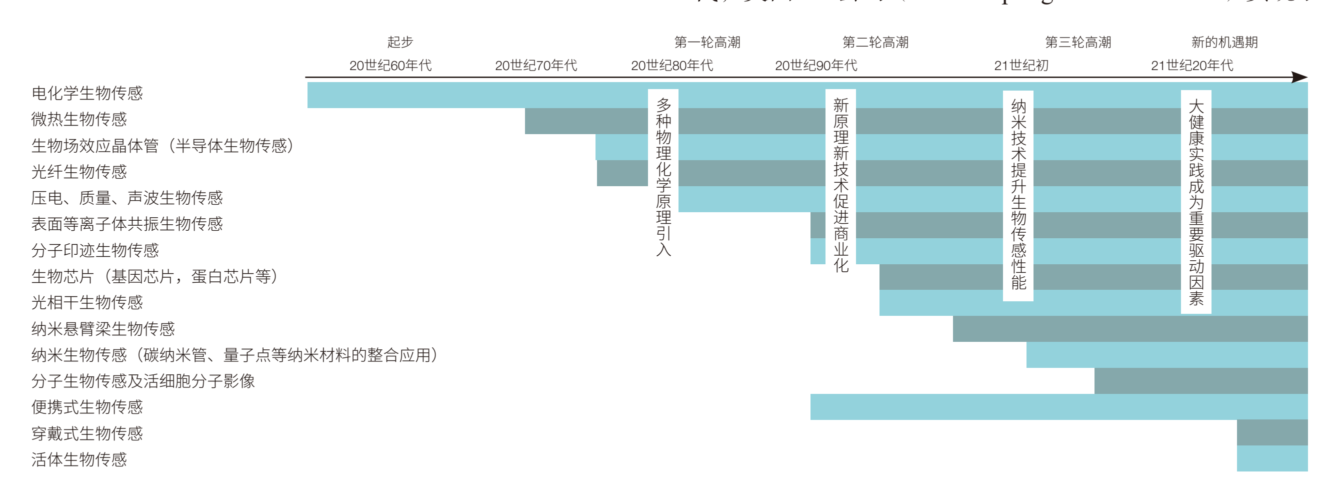


图 1　生物传感发展阶段及特征示意图

酶电极在食品发酵行业的商业化应用。然而，早期的酶电极在进一步普及应用的过程中存在两个主要难题：① 所采用的酶多为氧化还原酶，尤其是氧依赖型酶，以氧分子作为电子受体，需要较高的工作电位（0.7 V），容易受其他电极活性物质干扰，而且，样品中本底氧浓度变化也会产生背景噪声。由此，英国学者 Cass 等[4]用合成化学介体二茂铁取代氧分子作为酶催化的电子受体，在较低的工作电位下实现酶与电极之间的电子传递，解决了电极活性物质干扰和氧背景干扰的问题，被称为第二代酶电极。② 酶电极采用手工制作，成本高、互换性较差，推广受限。受到电子行业印刷电路工艺的启发，英国克兰菲尔德大学（Cranfield University）的专家们引入了丝网印刷技术，实现了酶电极的规模化制备。新原理与新技术的结合，成功地解决了上述难题，使生物传感器成为"用过即扔"（disposable）的一次性使用商品。该技术首先用于血糖测定，迅速在医院普及，并广泛用于高血糖患者居家监护。

*（2）表面等离子体共振（surface plasmon resonance，SPR）生物传感器[5]广泛用于生物分子相互作用研究。*在生命科学研究和药物开发中，广泛需要测定（生物）分子相互作用。在SPR 传感器界面上，当入射光发生全内反射时，其光能与器件表面电子云发生共振，共振角度随着器件表面的生物分子与待测分子的相互作用而发生漂移，并呈相关性。测定过程能够动态监测，无须标记样品、监测灵敏度与放射性免疫相当。基于该原理的瑞典 Biacore 生物传感仪（现属 GE 公司）已经成为研究生物分子相互作用的有效工具和主导技术。然而，任何技术都有其生命周期。近 10 年来，ForteBio 公司推出另一种非标记技术——生物膜光相干生物传感器（bio-layer interferometry，BLI）[6]。该方法具有低成本和较高通量的特点，迅速获得普及应用，并与 SPR 生物传感形成竞争态势。

*（3）DNA芯片实现基因表达高通量分析。*生物芯片（biochips）包括计算机生物芯片、芯片实验室（lab-on-a-chip）和检测芯片。其中检测芯片可以被认为是生物传感的高通量形式。20 世纪 90 年代中期出现的 DNA 芯片，其微阵列密度高达每平方厘米数万 DNA 探针，可一次性地获得全基因组的表达谱图，从而成为生命科学研究的重要工具[7]。美国 Affymetrix 公司是该领域的旗舰企业。在 DNA 微阵列芯片的基础上，发展出了一系列生物芯片，如蛋白芯片、多肽芯片、寡糖芯片、免疫芯片等，广泛应用于科研和临床。源于清华大学的博奥生物等国内研究中心和企业也做出了系列的创新并成功开拓市场。

根据市场分析报告，2014 年，生物传感和生物芯片的全球市场分别为 129 亿和 39 亿美元，预计到 2020 年将分别达到 225 亿和 184 亿美元，复合年增长率为 9.7% 和 31.6%[8,9]，届时总市场规模约为400亿美元。

1.3 第三次发展高潮：纳米技术被普遍用于提升生物传感性能

21 世纪以来，纳米技术的引入赋予了生物传感许多新的特性，如高灵敏、多参数、微环境应用等[10]。纳米效应包括表面效应、小尺寸效应和宏观量子隧道效应。当传感器或传感器组件达到纳米尺度时，这些效应便不同程度显现：在纳米尺寸，传感界面表面原子所占的百分数显著增加，传感器的灵敏度也获得提高。小尺寸效应会导致光学性质、热学性质、磁学性质、力学性质等发生变化。例如，半导体纳米悬臂梁，能够称量一个病毒的重量（9.5×10^{-15} g）[11]。又如，半导体量子点，在同一个激发波长条件下，发射光频率会随量子点尺寸的改变而变化，通过调节量子点尺寸可以获得不同的发射颜色，这使得多靶标光学测定变得简单。由于量子点比荧光染料和荧光蛋白的抗光漂白的能力要强得多[12]，适合于长时程观察，目前已在生命科学研究和疾病检验方面获得广泛应用。

蛋白质和 DNA 等生物大分子是天然的纳米材料。它们通过自组装，在细胞内形成结构精巧、功能独特的生物传感网络和分子机器系统，保证新陈代谢的有序进

行。认识它们的复杂结构和运作机理，对于深入理解生命现象有重要帮助。不仅如此，基于获得的知识，构建纳米生物传感器，或与纳米材料相结合构建杂合纳米生物传感器，特别适合于活细胞中生物学过程和重大疾病发生发展过程的研究。纳米生物传感目前已经有大量研究报道，也成为纳米生物学和纳米生物技术领域的重要研究方向。

据 Web of Science 数据库（Clarivate Analytics）统计，自 2010 年以来，生物传感相关论文 6 万多篇中，纳米生物传感或采用纳米技术的生物传感的论文达到 58%。

2 中国学者的影响力

2.1 论文贡献已进入世界第一方阵，指标领先

中国学者在生物传感领域进步十分显著。用“Biosens*”（生物传感*）作为关键词检索 Web of Science文献数据库发现，1990 年中国学者在国际上发表的相关论文数量仅占比 1%，2011 年开始超越美国位居首位，2017 年以来占比已超过 35%，大幅领先于其他国家（图2a），历史论文总数已经与美国持平。此外，在高影响力论文中，中国学者的高被引论文数和热点论文数分别居第 1 和第 2 位（图 2b）。可见，无论是论文总量的贡献，还是高影响力论文的产出，中国学者已经处在世界第一方阵。

2.2 学术上尚待实现卓越与引领，成果转化应有全球化视野

然而，上述数据并非说明中国学者已经处在领域的领导地位。迄今为止，各大类生物传感原理均是由他国学者建立的。近些年，中国学者的高影响力基于 3 个主要原因：（1）研究水平整体提升，这毋庸置疑；（2）研究队伍体量大，其中高水平人员及其原始性研究总数也就比较多；（3）纳米技术在中国迅速发展和普及，新型的纳米材料如石墨烯、碳纳米管、量子点等对提升生物传感器的性能有明显作用，中国的高影响力论文大都与纳米技术有关。

生物传感转化应用与市场开发方面，中国起步晚于欧、美、日。比较成功的如：山东科学院生物研究所的系列酶电极，已经在国内食品发酵行业广泛应用，市场占有率达 90% 以上[①]；部分国产血糖仪产品如三诺、怡成等已进入国内市场的十大销售品牌行列；博奥基因芯片在疾病检测方面已拥有一定的市场。总体而言，生物传感与生物芯片的国际市场，仍由他国跨国公司主导。

由此可见，中国要在生物传感领域进一步提升影响力，需要两手抓：一是巩固已有的成绩，在学术和创新上实现卓越与引领；二是重视转化研究，联手工业界，在全球市场开发方面有更大的作为。

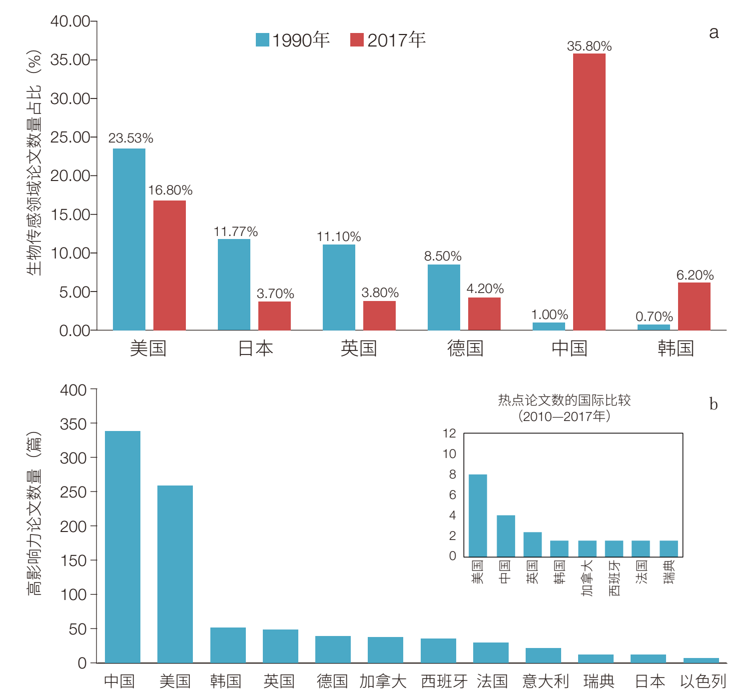


图 2 中国学者在生物传感领域发表的论文数和高影响力论文数

（a）中国学者在生物传感领域发表研究论文数量的国际比较；（b）中国学者在生物传感领域发表高影响力论文数量的国际比较（2010—2017 年）。根据 Clarivate Analytics 的 Web of Science 数据作图（Keyword=Biosens*），其中 2017 年数据截至 12 月 3 日

① 史建国，个人通讯，2017

3 当前的研究热点与技术挑战

3.1 穿戴式生物传感器及无创测定

穿戴式传感器系统能够实时地产生个体生命参数，这有两个方面的意义。（1）*微观方面*。实时测定疾病标志参数，并通过手机等发射装置将数据发送到医疗数据中心，有利于患者居家监护、个体化医疗和远程医疗。（2）*宏观方面*。随着大数据、云计算、物联网等技术与互联网的跨界融合，新技术与新商业模式使疾病的预防、诊断、治疗与控制进入智能化时代。生物传感及生理传感系统与手机联通作为智能终端，将成为健康医疗大数据不可取代的数据源。通过接受、存储、管理和处理分析这些数据，可以对公众健康状况、疾病发生规律进行归纳分析，从而提供更好的疾病防控策略。

目前，体温、脉搏、血压、呼吸频率等生理指标的穿戴式传感器系统已经开始普及。这些指标均可通过物理传感器进行直接测定。而生物传感器的测定对象都在体内，如何实现无创（non-invasive）测定成为主要挑战。

人体生化、免疫等参数和疾病标志物的测定一般要采集血液。对于一些需要日常监控的代谢指标如血糖等，每日采血是一个不小的心理负担和生理负担，大多数患者因对采血的恐惧而放弃日常监控。极微量采血器和高灵敏生物传感器组成的微创检测技术能够有效地减少患者的痛苦，但无创测定技术仍然在探索中。主要有两个技术路径：电化学酶电极方法和光学方法。

3.1.1 酶电极法

由于酶电极法难以经皮测定（percutaneous determination），研究者们试图通过测定其他体液样品来间接反映血液成分[13]。例如，采用电流法或负压法使皮下组织葡萄糖渗出，再用酶电极测定；谷歌（Google）与诺华（Novartis）合作尝试将微型酶电极印制在隐形眼镜片上测定泪液葡萄糖；美国加州大学正在发展能测定汗液生化成分的佩戴式酶电极。间接法除了需要克服各自的技术难题以外，测定结果与血液中相应的物质浓度之间的相关性以及生理意义是主要的科学问题，需要开展大量的基础与临床研究。华中农业大学学者最近利用质谱法分析了汗液外泌体中生化物质的组分，有利于找到汗液中合适的健康或疾病检测指标[14]。

3.1.2 光学法

光学法是利用被检测对象的光谱学特征进行测定，包括弹性光散射法、拉曼光谱方法、原位 SPR 法等。近红外光谱测定血糖已经进行了大量研究。葡萄糖分子在近红外区间有吸收峰，但与水分子、脂肪和血红蛋白等吸收相互重叠，干扰严重，加上皮肤组织的光吸收和光散射大大减弱了本来就比较弱的葡萄糖光吸收信号。此外，皮肤和组织的厚度及结构也因人而异，为获得准确的结果，还需要考虑个体建模。

以色列两家公司分别通过大数据建模和机器学习，创建了两种“学习法”测定血糖技术。CNOGA 公司产品 TensorTip CoG 设备具有 4 个发光二极管光源，可发送波长 600—1 150 nm 的光。当光通过手指，人体组织对光的吸收会使透过光改变颜色，用摄像传感器检测光谱的变化，同时采血测定血糖浓度，以建立血糖与光谱变化的相关性。通过反复学习和处理器的算法，对多达上亿个色彩组合进行分析建模，最终能无创地计算出血糖浓度。另一款产品 Gluco Track 采用多模量方法，在耳垂部位测量超声波、电磁和热量的变化，来计算血糖浓度。由于血液生化标志物浓度一般都很低，加上皮肤厚度、组织结构等生物要素因人而异，学习和建模必须考虑个体差异[15]，这或许会增加普及的难度。

拉曼光谱是一种非弹性散射模量，它的散射光波长不同于照射光波长，其效应源于分子振动与转动。科学家已经获得多种化合物分子的拉曼光谱表征数据和指纹图谱。由于水分子的拉曼散射极弱，拉曼光谱适合于水溶液中有机分子的无标记测定。用拉曼光谱技术在体外测定血糖、尿糖、白蛋白等的含量已有不少报道，测定体内血液组分成为目前的研究热点[16]。但如同中红外和近红外光谱法，拉曼光谱特征信号弱、经皮测定信噪比

高，准确度和敏感度受到影响，而且仪器昂贵，暂时难以实际应用。采用表面增强拉曼光谱（SERS）方法可以有选择性地放大靶标生物分子特定发色基团的振动，从而大大提高检测灵敏度。但该方法应如何在体内使用，仍在探索中。

总之，尽管还存在种种难题，智能可穿戴生物传感设备无疑具有重要的价值和发展潜力。相关技术上的突破，将带来医疗模式的深刻变化。

3.2 生物传感器与活体测定

生物传感器在活体测定方面具有重要意义。如神经活动示踪、肿瘤靶标的体内识别、疾病或健康标志物的体内浓度测定等。由于体内环境的复杂性，对生物传感器有特殊的要求，主要难题包括：体内环境和非特异性成分的干扰，测定装置的微型化，无创测定等。

神经递质（如多巴胺）是神经细胞分泌和传递给靶细胞的信息，它们调节人类行为和大脑功能。神经递质的生物合成和代谢转化异常，将导致严重疾病。多巴胺神经传递在动机、学习、认知和运动调节中起主要作用，其水平异常被认为与成瘾行为、神经系统疾病（如帕金森病、阿尔茨海默病和亨廷顿氏病）、精神分裂症和精神病关联[17]。体内测定多巴胺有 3 种方法：（1）微透析采样+电化学法分析，属于微创法，有约 20 分钟的时间滞后。（2）正电子发射断层扫描法（PET），属于无创法，但设备昂贵，耗时长（40 多分钟）。（3）荧光光纤光度法，需要植入，属于微创法，测定适时。由于多巴胺本身是电极活性物质，电化学分析法是目前的主流技术，相关的生物传感器已有酶电极[18]、DNA 修饰电极[19]、适配子（Aptamers）修饰电极[20]、分子印迹物（MIPs）修饰电极[21]等。采用纳米材料可以进一步实现微创分析[22], 高时空分辨和抗电极活性物质干扰是主要研究方向。

已经报道的其他体内测定和示踪的对象还有 NO（自由基信使分子）[23]、乙醇与乙醛（神经活性剂）等[24]。

光遗传学（Optogenetic）技术也有可能用于发展活体测定的生物传感。在神经调制的 G 蛋白偶联受体（GPCR）信号过程中，有多种类型的分子光感受器可参与作用，如视蛋白（Opsins）、光活性蛋白、光开关分子和荧光蛋白等。它们或是天然的，或是基因重组的。分子光感受器受外部激发后产生构象变化，触发 GPCR 信号通路。通过光激发和去光激发，实现细胞信号的调制[25]，从而监视体内神经活动。这类光感受器可以归为分子生物传感器类。

3.3 分子生物传感与细胞分子影像

分子生物传感器是由DNA或蛋白质等生物大分子通过基因重组或DNA合成技术构成的传感器，尤其适合细胞内分子事件的探测。目前广泛应用的分子传感器主要有4类：分子信标（MB）[26]、荧光能量转移系统（FRET）[27]、生物发光能量转移系统（BRET）[28]和双分子荧光互补系统（BiFC）[29]。它们通过自身的构象变化、光反应及光学活性变化来指示靶标生物分子在活细胞中的定位、运动和分布、分子之间相互作用、分子构象变化、酶活性检测、细胞及亚细胞结构对环境变化和外生化合物作用的响应等[30]。分子生物传感器与超分辨显微系统相结合，能够实现单分子事件的成像检测[31]，这是传统的生物传感器难以企及的，对生命科学研究意义重大。目前，超分辨成像是在固定细胞上完成的，活细胞条件下的分子事件探测分辨率刚刚突破显微镜衍射极限（200 nm），如何在活细胞内实现超高时空分辨的分子事件探测，仍然是挑战。

3.4 生物反应工程过程的在线监控

生物反应工程指通过规模化培养微生物、植物或动物细胞来生产工业品、药品或食品等的工艺过程。过程自动控制对提高生产率和节能环保有重要意义。已经实现了物理和化学参数的检测与控制，但生物参数如生物量、代谢物、底物和产物的在线监测仍然是难题，主要障碍是生物元件不耐受生物反应器内部的高温高压灭菌环境。目前的监控方式是在生产过程中从生物反应器中采样分析（又称“离线分析”），或经过滤器做引流

分析。此外，由于缺乏合适的酶电极，对微生物中间代谢物的检测也比较困难。借鉴合成生物学手段构建级联（cascade）酶传感器或全细胞代谢生物传感系统，或许能够解决这个问题[32]。生物参数的在线监控是生物反应工程过程实现全流程自动化的最后堡垒，亟待攻克。

3.5 生物传感器与现场监测

生物传感设备因其便携性和测定快速而十分适合现场应用。应用场景如：水体、土壤和大气环境指标（有机物、重金属等）的测定，污水处理工艺过程控制指标监测，农田肥力检测，食品成分、添加剂及污染物的现场检测，生物反恐现场侦检，口岸检疫及违禁化合物检测，特殊环境（如航空、深海、极地等）的生物和环境指标监测，重症患者的床边即时检测（point-of-care testing， POST）监护等。随着人们生活质量的提升，相关需求越来越旺盛。

3.6 生物传感元件的稳定性研究

生物传感元件的稳定性差仍然是其广泛应用的最主要限制因素。目前有多种解决办法：（1）通过分子进化或蛋白质工程方法提升生物元件的稳定性；（2）嗜极端环境生物的细胞元件通常稳定性较好，可选作生物传感敏感元件；（3）在生物敏感元件的贮存期添加稳定剂和保护剂，以延长货架寿命；（4）利用模拟酶或分子印迹技术取代天然酶[33,34]，它们的稳定性很好，但需要提升催化活性；（5）核酸适配子（aptamer）的稳定性优于蛋白质分子，已在一些场合取代抗体用作分子识别元件[35,36]；（6）利用无机纳米材料的类酶效应来取代天然酶（主要是过氧化物酶），这是中国学者的创新性贡献[37]。

4 结语：借力大健康和学科交叉，实现生物传感研究的卓越与引领，并造福社会

在中国，随着经济发展，人们生活水平迅速提高，生活与工作方式改变，疾病谱也发生显著性变化，代谢性疾病、肿瘤、心血管疾病等慢性病成为主要疾病负担。此外，亚健康问题、食品安全问题、环境卫生问题也为全社会所关注。为此，国家颁布了《“健康中国 2030”规划纲要》，健康中国上升为国家战略，推动大健康从概念走向实施，也因此使生物传感研究获得新的动力。生物传感以其快速、准确、便携等诸多特点，在慢病监护与管理、POCT、远程医疗与个体化医疗、食品安全与环境污染监测等，将能发挥独特的作用。为此，建议国家相关计划和专项给予高度关注并加强部署。

生物传感 50 年的持续发展，得益于生命科学、物理学、化学、材料科学和信息技术等多个学科交叉融合。如今，要满足大健康发展的需求，生物传感研究还存在一系列挑战。新时期，合成生物学、人工智能、纳米技术、大数据等新兴学科领域的发展与融合，将可能产生新思想、新原理和新方法，促进生物传感技术难题的解决，并提升生物传感性能、赋予其新的功能和特性。

中国生物传感研究将借助大健康发展的外部动力和新兴与交叉学科发展的内在动力，实现学术上的卓越与引领，并造福社会。

参考文献

1 Clark L C Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardinovascular surgery. Ann NY Acad Sci, 1962, 102: 29-45.

2 Updike S J, Hicks G P. Reagentless substrate analysis with immobilizsed enzymes. Science, 1967, 158: 270-272.

3 Updike S J, Hicks G P. The enzyme electrode. Nature, 1967, 214: 986-988.

4 Cass A E, Davis G, Francis G D, et al. Ferrocene-mediated enzyme electrode for amperometric determination of glucose. Anal Chem, 1984, 56: 667-671.

5 Homola J, Yee S S, Gauglitz G. Surface plasmon resonance sensors: review. Sensors & Actuators B-Chemical, 1999, 54: 3-15.

6 Rich R L, Myszka D G. Survey of the 2009 commercial optical biosensor literature. J Molecular Recognition, 2011, 24: 892-914.

7 Brown P O, Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. Nature Genetics, 1999, 21(S): 33-37.

8 Life Sciences & Transformational Health. Global Market Analysis on Biosensors: Asia-Pacific to Witness Surging Demand for Bio-analytical Devices. New York City: Persistence Market Research, 2014.

9 BCC Research. Global Biochip Markets: Microarrays and Lab-on-a-Chip. [2016-04-21]. https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biochips-markets-microarrays-lab-on-a-chip-report-bio049f.html.

10 Anker J N, Hall W P, Lyandres O, et al. Biosensing with plasmonic nanosensors. Nature Materials, 2008, 7: 442-453

11 Gupta A, Akin D, Bashir R. Single virus particle mass detection using microresonators with nanoscale thickness. Applied Physics Letters, 2004, 84: 1976-1978.

12 Chan W C W, Nie S M. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. Science, 1998, 281: 2016-2018.

13 Windmiller J R, Wang J. Wearable electrochemical sensors and biosensors: A review. Electroanalysis, 2012, 24: 1-18.

14 Wu C X, Liu Z F. Proteomic profiling of sweat exosome suggests its involvement in skin immunity. J Investigative dermatology. [2017-09-09]. http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.040.

15 吕晓凤, 张婷琳, 肖锋, 等. 基于近红外反射光谱的无损血糖分析. 光谱学与光谱分析, 2016, 36(7): 2312-2317.

16 Bantz K C, Meyer A F, Wittenberg N J, et al. Recent progress in SERS biosensing. Physical Chemistry Chemical Physics, 2011, 13: 11551-11567.

17 Ferapontova E E. Electrochemical analysis of dopamine: Perspectives of specific *in vivo* detection. Electrochimica Acta, 2017, 245: 664-671.

18 Lisdat F, Wollenberger U, Makower A, et al. Catecholamine detection using enzymatic amplification. Biosens Bioelectron, 1997, 12: 1199-1211.

19 Jiang X, Lin X. Immobilization of DNA on carbon fiber microelectrodes by using overoxidized polypyrrole template for selective detection of dopamine and epinephrine in the presence of high concentrations of ascorbic acid and uric acid. Analyst, 2005, 130: 391-396.

20 Wang S S, Li J, Zhang J, et al. Aptamer-based biosensors. Tr Anal Chem, 2008, 27: 108-117.

21 Lakshmi D, Bossi A, Whitcombe M J, et al. Electrochemical sensor for catechol and dopamine based on a catalytic molecularly imprinted polymer-conducting polymer hybrid recognition element. Anal Chem, 2009, 81: 3576-3584.

22 Xiang L, Lin Y, Yu P, et al. Laccase-catalyzed oxidation and intramolecular cyclization of dopamine: A new method for selective determination of dopamine with laccase/carbon nanotube-based electrochemical biosensors. Electrochim Acta, 2007, 52: 4144-4152.

23 Liu L, Zhang L, Dai Z, et al., A simple functional carbon nanotube fiber for *in vivo* monitoring of NO in a rat brain following cerebral ischemia. Analyst, 2017, 142: 1452-1458.

24 Enrico P, Diana M. On the accuracy of *in vivo* ethanol and acetaldehyde monitoring, a key tile in the *Puzzle of Acetaldehyde as a Neuroactive Agent*. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2017,11: 97.

25 Spangler S M, Bruchas M R. Optogenetic approaches for dissecting neuromodulation and GPCR signaling in neural circuits. Current Opinion in Pharmacology. 2017, 32: 56 -70.

26 Tyagi S, Cramer F R. Molecular beacons: probes that fluoresce upon hybridization. Nature Biotechnology. 1996, 14: 303-308.

27 Joo C, Balci H, Ishitsuka Y, et al. Advances in single-molecule fluorescence methods for molecular biology. Annual Review of Biochemistry. 2008, 77: 51-76.

28 Anger S et al, Detection of beta(2)-adrenergic receptor dimerization in living cells using bioluminescence resonance energy transfer (BRET). PNAS, 2000, 97: 3684-3689.

29 Hu C D, Chinenov Y, Kerppola T K. Visualization of interactions among bZip and Rel family proteins in living cells using bimolecular fluorescence complementation. Molecular Cell, 2002, 9: 789-798.

30 王殿冰, 崔宗强, 张先恩. 分子生物传感与细胞分子影像. 中国科学院院刊, 2017, 32(12): 1303-1312.

31 Chen M , Liu S , Li W, et al. Three-fragment fluorescence complementation coupled with photoactivated localization microscopy for nanoscale imaging of ternary complexes. ACS Nano, 2016, 10: 8482-8490.

32 Li H, Liang C, Chen W, et al. Monitoring *in vivo* metabolic flux with a designed whole-cell metabolite biosensor of shikimic acid. Biosensors & Bioelectronics, 2017, 98: 457-465.

33 Ye L, Mosbach K. Molecular imprinting: synthetic materials as substitutes for biological antibodies and receptors. Chemistry of Materials, 2008, 20: 859-868.

34 Turner A P F. Biosensors: sense and sensibility. Chemical Society Reviews, 2013, 42: 3184-3196.

35 Liu J W, Lu Y. Fast colorimetric sensing of adenosine and cocaine based on a general sensor design involving aptamers and nanoparticles. Angew Chem Int Ed, 2006, 45: 90-94.

36 Tan W H, Donovan M J, Jiang J H. Aptamers from cell-based selection for bioanalytical applications. Chemical Reviews, 2013, 113(SI): 2842-2862.

37 Gao L Z, Yan X Y. Nanozymes: an emerging field bridging nanotechnology and biology. Science China-Life Sciences, 2016, 59: 400-402.

Biosensors: 50 Years Development and Future Perspectives

Zhang Xian-En

（National Key Laboratory of Biomacromolecules, CAS Center for Excellence in Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China）

Abstract Biosensors are the devices made of biological elements and physical or chemical transducers for fast and specific determination of biological or related substances, of which is a typical convergence technology. Biosensors have broad application prospects in life science research, disease diagnosis and control, bioengineering process control, agriculture and food security, environmental quality monitoring, biosafety and biosecurity, etc. 50 years after its birth, biosensor technology has entered a new phase of vigorous development. The main driving forces are the introduction and implementation of the concepts of One-Health, Internet of Things, and big data. Research hot topics include wearable and portable biosensing for point-of-care testing (POCT) and home care, noninvasive analysis, *in vivo* analysis, online analysis, field test, ultra-high temporal-spatial resolution, and single-cell biology. Technical challenges vary in different application scenarios, among which the thermal stability of biosensor recognition elements is a major concern, which is to be overcome by finding new solution. Literature statistics indicates that the Chinese researchers as a whole have made dramatic advances during the past two decades and now ranks top in terms of both paper number in total and the number of high impact papers. However, these do not mean that China is taking the lead in the field. Achieving academic excellence and exploring the global market will be the next goals for the Chinese researchers and industrial sector.

Keywords biosensors, One-Health, wearable, noninvasive, *in vivo* analysis, molecular biosensors, nanobiosensors, ultra-high temporal-spatial resolution

张先恩　中科院生物物理所研究员。1993年在中科院武汉病毒研究所晋升研究员，从事生物传感器、纳米生物学和分析微生物研究，发表论文240篇（*SCI*收录200篇），出版生物传感和生物芯片相关专著3本。曾在科技部基础研究司从事基础研究宏观管理。目前兼任中国生物工程学会副理事长，亚洲生物技术协会（AFOB）顾问和纳米生物技术、生物传感与生物芯片分会共同主席、亚太经合组织（APEC）首席科学顾问会议中国代表（2013、2015和2016年）、国家“973”计划专家顾问组副组长。2015年被加拿大Alberta大学授予名誉科学博士学位。E-mail: zhangxe@ibp.ac.cn

Zhang Xian-En　Distinguished professor in the Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences (CAS). He became a full professor in the Institute of Virology, CAS, in 1993, specializing in biosensors, nanobiology, and analytical microbiology, and has published about 240 peer-reviewed papers and three books. He currently serves as the vice president of the Chinese Society of Biotechnology, co-chair of the Division of Nanobiotechnology, Biosensors and Biochips of the Asian Federation of Biotechnology (AFOB), executive chief editor of *Chinese Journal of Biotechnology*, editorial member or advisor for 6 other scientific journals. From 2002 to 2013, Dr. Zhang served as the director general of the Basic Research Department, Ministry of Science and Technology (MOST), dedicating himself to the macro management of science development in China. He has been serving as the Chinese representative of the APEC Meeting of Chief Science Advisors or Equivalents since 2013 (except for 2014) and deputy head of the Expert Advisory Group of the National “973” Program. In 2015, he was awarded an Honorary Doctor of Science Degree by the University of Alberta, Canada. E-mail: zhangxe@ibp.ac.cn